UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNÉE 1969 N° 5

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

QUIRIN Michel - 22 Août 1914 à REIMS 51

présentée et soutenue publiquement le 13 MAI 1969 1969

ÉTUDE de QUELQUES TABERNAEMONTANA à ALCALOIDES

Président M. VILDÉ, Professeur

U N I V E R S I T E D E R E I M S

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1969 N° 5

T H E S E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'Etat)

par

Q U I R I N Michel 22 Aout 1914 à REIMS 51

presentée et soutenue publiquement le...18 MAI 1969.....1969

ETUDE DE QUELQUES TABERNAEMONTANA A ALCALOIDES

PRESIDENT M.VILDE Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims — M.R.FRANQUET

Professeurs honoraires — MM.A.JACQUINET, M.LEULIER, R.LEFEVRE

DOYEN : M. L. VILDE

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
G. DROPSY	Bactériologie-parasitologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimental
H. EZES	Clinique obstétricale
H. GEOFFROY	Pathologie médicale
J. LE MEN	Pharmacie chimique
J. LEVY	Pharmacie galénique
M. MEYNARD	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX	Anatomie
M. QUIRIN	Matière médicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

R. NATAF	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

T. CAULET	Anatomie pathologique
H. CHOISY	Pharmacologie
J. DUCHENE	Microbiologie
J. GARDENT	Chimie organique

G. PETIT MAIRE	Hygiène, Médecine préventive, Médecine du travail
J. RIESTELHUEBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

M. JACQUET	Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

G. BOFFA	Biochimie médicale
J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
R. DOURIS	Physique Pharmaceutique
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie générale
J. GOUGEON	Médecine générale
M. HARDEL	Cardiologie
G. LEDOUBLE	Chimie minérale
M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-psychiatrie
G. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
J. RENDOING	Anesthésiologie
J. RIVES	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electroradiologie
D. ZAGURY	Histologie-Embryologie

Secretaire de la Faculté R. DOHAIN

Bibliothécaire Mme J. PITHOIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542719_0009

A Monsieur le Professeur VILDE

qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

En témoignage de profonde amitié et de reconnaissance pour le grand intéret qu'il a toujours porté aux problèmes pharmaceutiques et pour l'étroite collaboration qu'il a su instaurer entre nous.

A mon ami, le Professeur LE MEN

qui a bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse

En témoignage de très vive amitié pour l'aide qu'il m'a apporté dans ce travail. Il a su faire partager son esprit de recherche et son dynamisme à toute une équipe; cette étude est le résultat de cette fructueuse collaboration.

A Monsieur le Professeur REYNAUD

A Monsieur le Professeur CHOISY

qui ont bien voulu accepter de juger ce travail

Avec l'expression de mes sentiments reconnaissants et amicaux.

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

I

INTRODUCTION

La famille des Apocynacées comprend de nombreuses espèces contenant des principes actifs utilisés en thérapeutique.
Au point de vue chimique,ces principes actifs peuvent être divisés en deux groupes:

- des hétérosides à génine stéroidique dont le type est le strophantoside ayant une action cardiotonique
- des alcaloides de deux types chimiques diffèrents les uns stéroidiques (conessine,holarrhénine),les autres indoliques (réserpine) ayant des propriétés diverses.

Dans cette famille si importante,il a paru intéressant d'étudier diverses espèces provenant de Madagascar et appartenant au genre Tabernaemontana.
Il fallait tout d'abord situer le genre dans la famille des Apocynacées,puis faire l'étude chimique de ces divers Tabernaemontana et ensuite procéder à une étude préliminaire pharmacodynamique sur l'alcaloide extrait en plus grande quantité,la Drégamine.

Le plan de ce travail sera le suivant :

- Etude botanique
- Revue des alcaloides des Tabernaemontana
- Etude chimique de quelques Tabernaemontana de Madagascar
- Etude pharmacodynamique de la drégamine
  - Toxicité
  - Actions spécifiques
    - Action sur le système nerveux central
    - Action sthénique musculaire
    - Action antiinflammatoire
- Conclusions

II

ETUDE BOTANIQUE

Le genre Tabernaemontana fait partie de la famille des Apocynacées et de la tribu des Tabernaemontanées. Primitivement cette tribu était considérée comme une sous-famille à coté des Plumérioidées, Cerbéroidées et Echitoidées. Mais en 1948, Pichon (14-15) définit ces trois dernières sous familles par la configuration de l'androcée; la sous famille des Tabernaemontanéédées, caractérisée par la structure de la graine, rompait l'homogeneité du système. C'est pourquoi, Pichon propose de rabaisser ce groupe à l'état d'une tribu des Plumérioidées.
Les deux tableaux ci-dessous donnent la classification systématique des sous-familles et des tribus de la sous-famille des Plumérioidées qui seule nous intéresse ici. (Tableaux 1 et 2).

Dans la tribu des Tabernaemontanées vingt genres sont décrits par Pichon. Certains d'entre eux sont assez voisins l'un de l'autre, ce qui explique les confusions qui ont pu se produire et que la même plante ait été décrite sous des noms différents.

En 1933, Pitard (10) propose une classification dichotomique des Apocynacées indochinoises dans laquelle il décrit 46 genres; cette classification ne fait intervenir ni sous familles, ni tribus, mais elle ne s'adresse qu'à une région limitée. Ce même auteur reconnait 23 espèces dans le genre Tabernaemontana.

Dans la Flore de l'Afrique tropicale occidentale, Hutchinson (9) distingue 39 genres et 11 espèces de Tabernaemontana, lui non plus ne fait intervenir dans sa

classification ni sous familles ni tribus.

Dans une revue des Tabernaemontanées américaines, Markgraf (11) garde le nom de Tabernaemontana pour les espèces trouvées aux Antilles,en Amérique centrale et dans les régions du Nord-ouest de l'Amérique du Sud,alors qu'il rattache au genre Peschiera celles trouvées au Brésil.

Il semble que l'on s'oriente actuellement vers une classification des Apocynacées par région.Pichon avait regretté cette méthode,car on trouve certaines espèces dans plusieurs régions du globe et il serait plus satisfaisant de pouvoir disposer d'une classification recouvrant tous les genres et toutes les espèces existantes,mais ce travail parait extrèmement difficile et délicat étant donné l'importance de la famille des Apocynacées.

Nous nous baserons uniquement;au cours de cette étude sur la classification de Pichon et pour la désignation des espèces sur l'Index Kewensis (8).

Tableau 1

FAMILLE DES APOCYNACEES

Anthères à connectif ne portant pas de rétinacle	Loges collatérales ou presque Déhiscence introrse ou subintrorse Ecailles infrastaminales nulles ou rarement géminées Ecailles suprastaminales nulles ou rarement longitudinales (verticales)	PLUMERIOIDEES
	Loges presque opposées dos à dos et à déhiscence sublatérale. Ecailles infrastaminales isolées Ecailles suprastaminales transversales ou aciculaires	CERBEROIDEES
Anthères à connectif portant ventralement un rétinacle	Loges collatérales ou presque Déhiscence introrse ou subintrorse Ecailles infrastaminales nulles Ecailles suprastaminales nulles ou variées.	ECHITOIDEES

Tableau 2

SOUS-FAMILLE DES PAUMERIOIDEES

- Péricarpe charnu au moins en profondeur La partie superficielle pouvant former une assise scléreuse.
  - Anthères fertiles jusqu'à la base
    - Baies indéhiscentes graines sessiles — CARISSEES
    - Fruit charnu déhiscent graine brièvement funiculée — CHILOCARPEES
  - Anthères caudées à la base
    - Baies indéhiscentes graines exarillées — AMBELANIEES
    - Fruit charnu déhiscent (toujours?) graines arillées — TABERNAEMONTANEES
- Péricarpe sec au moins en profondeur la partie superficielle pouvant former un mésocarpe charnu
  - Anthères développées non adnées, fertiles jusqu'à la base, rarement caudées, pas de poils poststaminal, ovaire à 2-5 loges, fruit inerme
    - Fruit sec déhiscent — ALSTONIEES
    - Fruit indéhiscent, charnu en surface (drupacé) ou rarement sec — RAUVOLFIEES
  - Anthères sessiles, adnées par la base du dos, caudées, touffes de poils poststaminales, ovaire uniloculaire fruit sec déhiscnt (capsule septicide) — ALLAMANDEES

III

REVUE DES ALCALOIDES DU GENRE TABERNAEMONTANA

Parmi les quelques 300 espèces de Tabernaemontana une trentaine seulement a fait l'objet de recherches chimiques. Toutes renferment des alcaloides indoliques et aucune des alcaloides stéroidiques. Cette remarque est conforme, du point chimiotaxinomique, au rattachement du genre Tabernaemontana à la sous-famille des Plumérioidées. (6).

Les tableaux suivants résument les résultats obtenus, espèces travaillées, partie de la plante, liste des alcaloides purs isolés, type et structure de ces alcaloides. (tableaux 3 et 4)

53 alcaloides ont ainsi pu être caractérisés.

Tableau 3

Espèces	Partie étudiée	Alcaloides	Formule	Structure	
				Type	N°
T.alba	Graines	coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		tabersonine	$C_{21}H_{24}O_2N_2$	B	III
T.amygdafolia	Ecorces de racines	homocylindrocarpine		B	VI
		12-déméthoxycylindrocarpine		B	VII
	Racines	O-déméthylpalosine	$C_{22}H_{30}O_2N_2$	B	IX
		5-oxocylindrocarpine	$C_{23}H_{28}O_5N_2$	B	VIII
T.affinis	Plante entière	affinine	$C_{20}H_{24}O_2N_2$	A	VI
		affinisine	$C_{19}H_{24}ON_2$	A	I
		vobasine	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	A	VII
T.australis	Tronc	voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	IV
		voacamine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	IV
T.contorta	Ecorces	conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		ibogaine	$C_{20}H_{26}ON_2$	C	XII
		voacangarine	$C_{22}H_{28}O_4N_2$	C	VI
T.crassa	Feuilles	crassanine		C	XIX
	Ecorces de tige	conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
	Fruits	19-hydroxyconopharyngine		C	II

T.durissima	Ecorces de racines	conodurine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	II
		conoduramine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	I
	Graines, ec. rac. tronc	isovoacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	V
		conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
		tabernoschizine	$C_{18}H_{20}N_2$	A	V
	Tronc	tabernanthine	$C_{20}H_{26}O_{N2}$	C	XIII
	graines	coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		tabersonine	$C_{21}H_{24}O_2N_2$	B	III
		hydroxyindolénine de la coronaridine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	C	XII
		19-hydroxyconopharyngine		C	II
T.eglandulosa	Ecorces	conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	IV
T.fushsiaefolia	Ecorces de tige	affinisine	$C_{19}H_{24}ON_2$	A	I
		voacholatine	$C_{22}H_{26}O_3N_2$	A	III
T.heyneana	Plante entière	(-)coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		(+)coronaridine	"	C	IX
		heyneanine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	C	X
T.jollyana		21-oxo-conopharyngine		C	III
		7-hydroxy-21 oxo-coronaridine		C	XVII
		21-oxocoronaridine		C	VIII
		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		voacristine		C	VI

T.jollyana	19-hydroxyconopha-ryngine		C	II
	jollyanine	$C_{23}H_{30}O_5N_2$	C	XVIII
	heyneanine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	C	X
T.laurifolia	ibogamine	$C_{19}H_{24}N_2$	C	XV
	coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
	iboxygaine		C	XI
	tabernanthine	$C_{20}H_{26}ON_2$	C	XIII
	isovoacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	V
	isovoacristine	$C_{22}H_{28}O_4N_2$	C	VII
T.longiflora	conoflorine		B	X
	conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
	18-décarbométhoxy-voacamine		A-C	VI
	voacamine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	IV
	voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	V
	voacorine	$C_{43}H_{52}O_6N_4$	A-C	V
	voacristine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	VI
	vobtusine	$C_{43}H_{50}O_6N_4$	C-C	
T.mucronata	coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
	tabernaemontanine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	A	IX
T.odoratissima	affinine	$C_{20}H_{24}O_2N_2$	A	VI
	coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
	conoduramine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	I
	gabunine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	III
	isovoacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	V
	ibogamine	$C_{19}H_{24}N_2$	C	XV

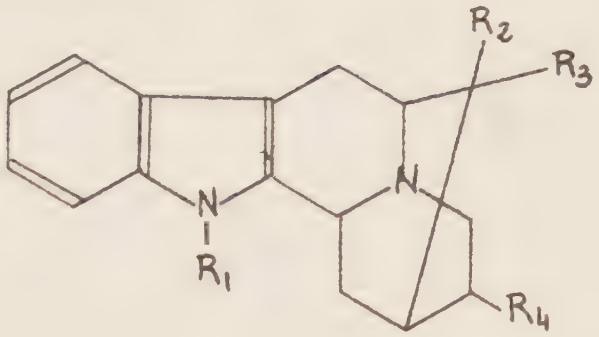
T. odoratissima		vobasine	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	A	VII
		perivine	$C_{20}H_{22}O_3N_2$	A	VIII
		conodurine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	II
		pericyclivine	$C_{20}H_{22}O_2N_2$	A	II
T. oppositifolia		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	IV
		voacamine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	IV
		ibogamine	$C_{19}H_{24}N_2$	C	XV
T. pachysiphon	Ecorces de trone	affinine	$C_{20}H_{24}O_2N_2$	A	VI
		conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
	Graines	voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	IV
		pachysiphine	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	B	V
		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
T. pendulifolia		conopharyngine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	C	I
		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	IV
T. psychotrifolia		coronaridine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	C	IX
		olivacine	$C_{17}H_{14}N_2$		
		taberpsychine		A	XI
		voacangine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	C	IV
		voacamine	$C_{43}H_{52}O_5N_4$	A-C	IV
T. riedelii		minovincine	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	B	I
		3-oxominovincine		B	II
		(+)vincadifformine	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	B	IV
		(±)vincadifformine	"	B	IV

T.rigida		apovincamine		B	XI
		(±)16-épivincamine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	B	XII
		(-)16-épivincamine		B	XII
		(+)vincamine		B	XIII
		(±)vincamine			
T.rupicola	Arbuste	rupicoline	$C_{22}H_{28}O_4N_2$	C	XXI
		montanine	$C_{22}H_{28}O_5N_2$	C	XX
T.sphaerocarpa		drégamine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	A	X
		tabernaemontanine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	A	IX

Tableau 4

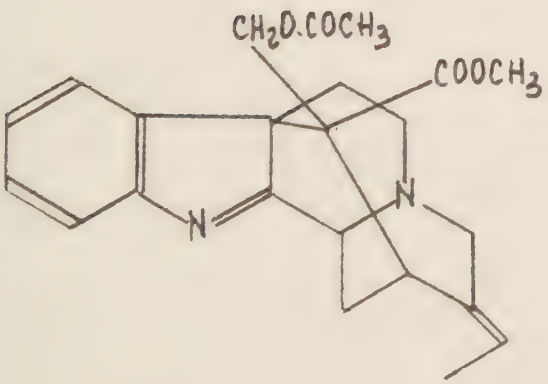
TYPE A

Type Akuammidine

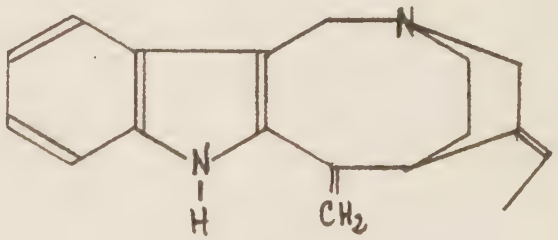


	R_1	R_2	R_3	R_4
I - Affinisine	CH_3	H	CH_2OH	C_2H_5
II- Pericyclivine	H	$COOCH_3$	H	C_2H_4
III- Voacholatine	CH_3	CH_2OH	$COOCH_3$	C_2H_4

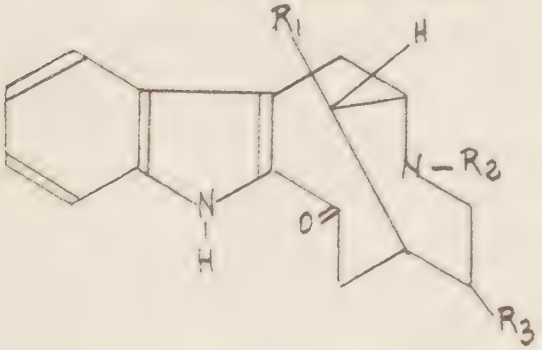
Type IV Akuammiline



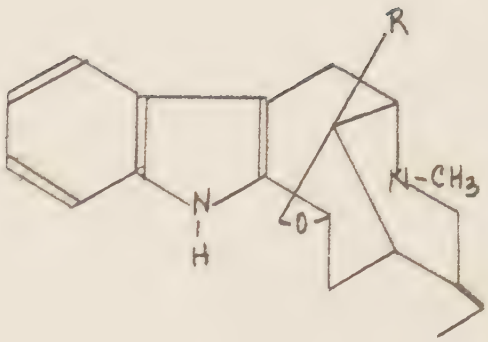
V - Tabernoschizine



Type acyl indol



A'



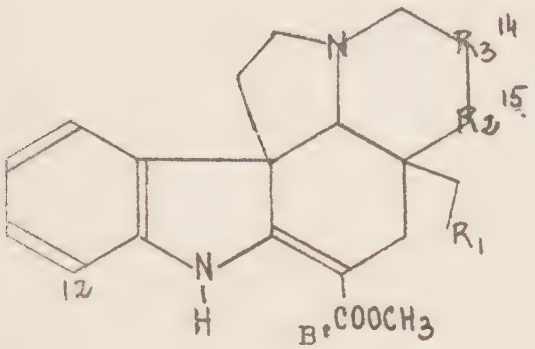
A''

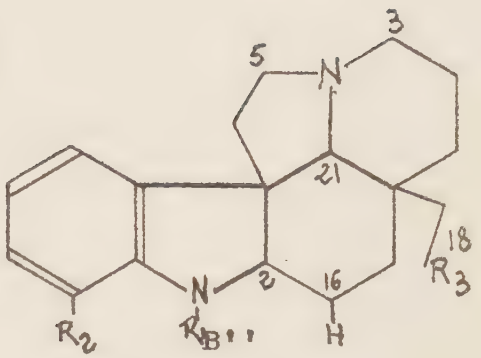
A'	R_1	R_2	R_3
VI - Affinine	CH_2OH	CH_3	C_2H_4
VII - Vobasine	$COOCH_3$	CH3	C_2H_4
VIII - Périvine	$COOCH_3$	H	C_2H_4
IX - Tabernaemontanine	$COOCH_3$	CH_3	C_2H_5
X - Drégamine	$COOCH_3$	CH_3	C_2H_5

A''	R
XI - Taberpsychine	H
XII - Anhydrovobasindiol	$COOCH_3$

T Y P E B

Type Aspidospermine

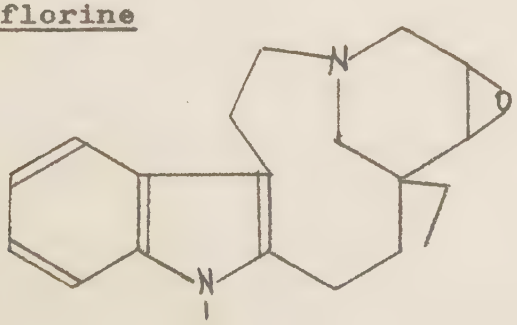




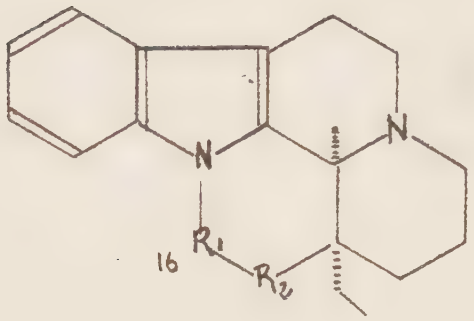
B'	R_1	R_2 - R_3
I - Minovincine	$COCH_3$	CH_2- CH_2
I - 3-oxominovincine	$COCH_3$	CH_2- CH_2
II - Tabersonine	CH_3	CH = CH
IV - Vincadifformine	CH_3	CH_2- CH_2
V - Pachysiphine	CH_3	CH<O>CH

B''	R_1	R_2	R_3
VI - Homocylindrocarpine	COC_2H_5	OCH3	$COOCH_3$
VII - 12-déméthoxycylindrocarpidine	$COCH_3$	H	$COOCH_3$
VIII - 5-oxocylindrocarpidine	$COCH_3$	$COCH_3$	$COOCH_3$
IX - O-déméthylpalosine	COC_2H_5	OH	CH_3

Type Conoflorine



Type Vincamine



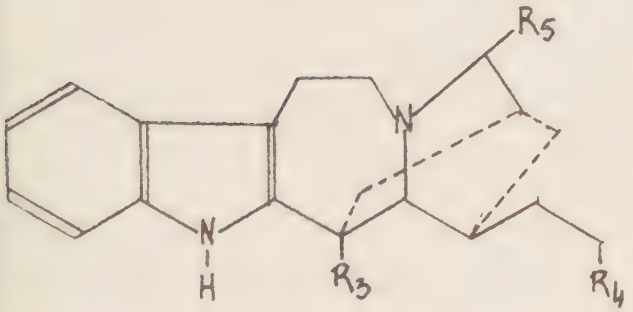
XI - Apovincamine — $_3HCOOC-C=CH-$

XII- 16-épivincamine — $_3HCOOC-\underset{\underset{OH}{|}}{C}-CH_2-$

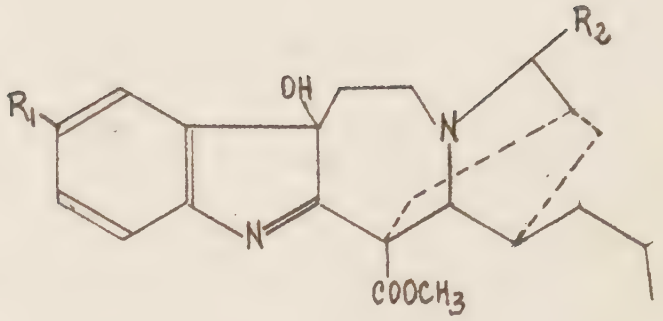
XIII - Vincamine — $HO-\underset{\underset{COOCH_3}{|}}{C}\!\!=\!\!CH_2-$

TYPE C

Type Ibogamine



C'

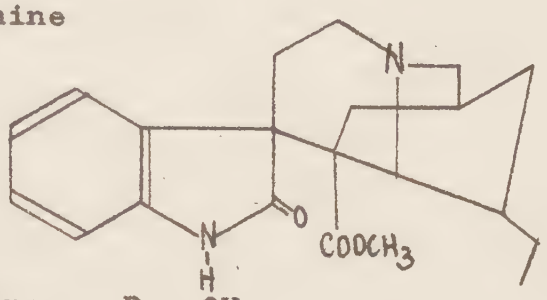


C''

C'	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
I - Conopharyngine	OCH_3	OCH_3	$COOCH_3$	H	H
II - 19-hydroxyconopharyngine	OCH_3	OCH_3	$COOCH_3$	OH	H
III - 21-oxoconopharingine	OCH_3	OCH_3	$COOCH_3$	H	O
IV - Voacangine	OCH_3	H	$COOCH_3$	H	H
V - Isovoacangine	H	OCH_3	$COOCH_3$	H	H
VI - Voacristine	OCH_3	H	$COOCH_3$	OH	H
VII - Isovoacristine	H	OCH_3	$COOCH_3$	OH	H
VIII - 21-oxoconomaridine	H	H	$COOCH_3$	H	O
IX - Coronaridine	H	H	$COOCH_3$	H	H
X - Heyneanine	H	H	$COOCH_3$	OH	H
XI - Ibokygaine	OCH_3	H	H	OH	H
XII - Ibogaine	OCH_3	H	H	H	H
XIII - Tabernanthine	H	OCH_3	H	H	H
XIV - Ibogaline	OCH_3	OCH_3	H	H	H
XV - Ibogamine	H	H	H	H	H

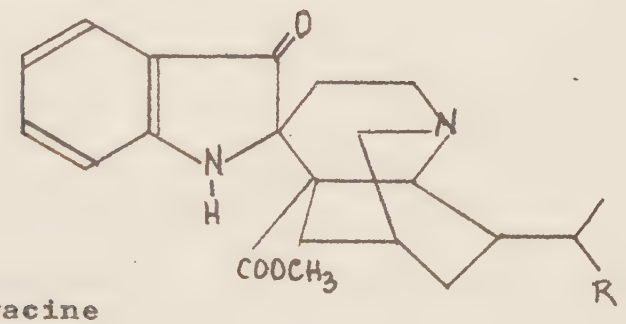
C''	R_1	R_2
XVI - Hydroxyindolénine de la coronaridine	H	H
XVII - 7-hydroxy-21 oxo-coronaridine	H	O
XVIII - Jollyanine	OCH_3	H

XIX - Crassanine

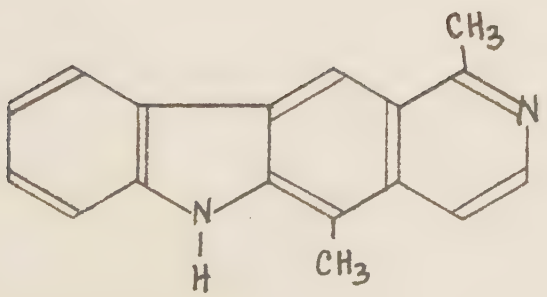


XX - Montanine R = OH

XXI - Rupicoline R = H

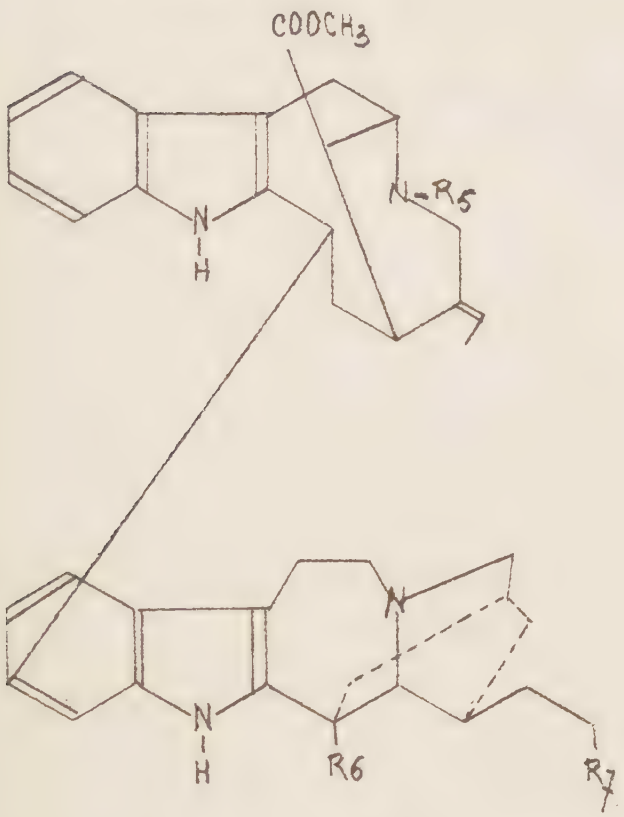


Olivacine

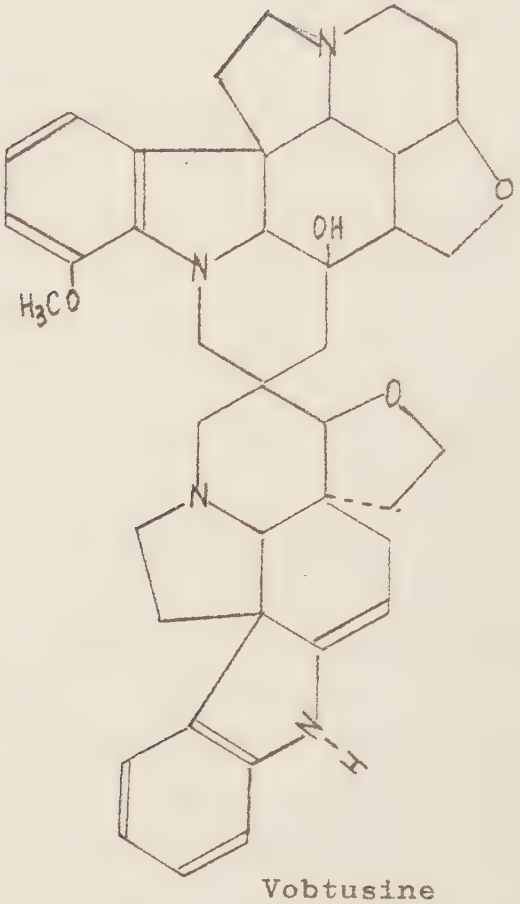


ALCALOIDES DOUBLES

Type A.C.



TYpe C.C.



Vobtusine

	Attache	R_5	R_6	R_7
I - Conoduramine	R_2	CH_3	$COOCH_3$	H
II - Conodurine	R_4	CH_3	$COOCH_3$	H
III - Gabunine	R_4	H	$COOCH_3$	H
IV - Voacamine	R_3	CH_3	$COOCH_3$	H
V - Voacorine	R_3	CH_3	$COOCH_3$	OH
VI - Descarbométhoxy-voacamine	R_3	CH_3	H	H

IV

ETUDE DE QUELQUES TABERNAEMONTANA DE MADAGASCAR

Le vaste groupe des végétaux classés sous le genre Tabernaemontana comporte un grand nombre d'espèces de détermination botanique incertaine comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de ce travail.

Plusieurs auteurs ont pensé que la détermination des constituants chimiques des diverses espèces pouvait utilement fournir un critère supplémentaire de classification.

C'est ainsi que cinq espèces originaires de la République malgache ont été étudiées.Il s'agit de:

Tabernaemontana sp. (ref. H 254 J)
Tabernaemontana sp. (ref. H 255 J)
Tabernaemontana crassifolia (Pichon)
Tabernaemontana retusa Lamk
Tabernaemontana stellata Pichon

Les deux premières espèces sont en cours de détermination.

Les tableaux 5 et 6 donnent quelques caractères botaniques et morphologiques de ces cinq espèces.

Toutes renferment des alcaloides.(7)

EXTRACTION DES ALCALOIDES

Pour chaque espèce botanique,les essais ont porté sur les différentes parties de la plante disponible: feuilles,écorces de tige,écorces de racines.

Tableau 5

espèces botaniques	N° de dépot au Museum	Subg	Sect.	Synonymies
T.sp.(réf. H 254 J)	R.Capuron 27.111 SF R.Capuron 27.286 SF			
T.sp.(réf. H 255 J)	R.Capuron 27.452 SF R.Capuron 27330 SF			
T.crassifolia Pichon		Pandaca	Ochronerium	
T.retusa Lamk		Pandaca	Conopharyngia	Plumeria retusa T.noronhiana Bog.
T.stellata Pichon		Pandaca	Asteranthera	

Tableau 6

Brève description botanique des cinq espèces étudiées

Espèces	Aspect	feuilles	Inflorescences	fruit
T.sp. (réf.H254J)	petit arbre 4-5 m	obovales 15 cm long.	en décembre inflorescences axillaires petites	fruit bilobé composé de 2 méricarpes soudés entre eux
T.sp. (réf.H255J)	arbre	opposées elliptiques 20-24 cm long.	en décembre	fruit composé de 2 méricarpes oblongs avec une cote ailée sur le coté
T.crassifolia	arbre 8-10 m	grandes 30 cm long.	en décembre	non observés
T.retusa	arbre 8-10 m	oblongues obovales 20 cm long.	ramifiée de 20 cm fleurs blanches 2 cm avril-juin	2 méricarpes bien détachés sphériques 6-8 cm
T.stellata	arbre 6-8 m	feuilles caduques 10 cm long.		2 méricarpes sphériques bien détachés 6-8 cm

La même méthode d'extraction a été utilisée dans tous les cas:la plante est pulvérisée,la poudre obtenue est triturée avec de l'ammoniaque,mise en macération dans dix fois son poids d'éther,puis lixiviée par le même solvant.

La solution éthérée extractive est épuisée en plusieurs fois par de l'acide sulfurique dilué à 2%.

Les solutions sulfuriques,séparées par décantation, sont alcalinisées avec de l'ammoniaque et extraites par de l'éther.

Les solutions éthérées fournissent,par distillation les bases alcaloidiques.

Les rendements en alcaloides totaux obtenus dans chaque cas figurent sur le tableau 7.

ISOLEMENT DES ALCALOIDES

A partir des alcaloides totaux issus des écorces de racine ou de tige de chacune des espèces,plusieurs alcaloides ont été isolés,soit par cristallisation directe, soit plus fréquemment par chromatographie sur colonne d'alumine.Certaines fractions issues de cette operation o ont encore été séparées par chromatographie préparative sur plaque,pour atteindre des alcaloides parfaitement purs.

La nature des alcaloides ainsi isolés et leur pourcentage par rapport à la masse des alcaloides totaux (AT) sont précisés sur le tableau 8.

L'identification de chacun des alcaloides a été déterminée,soit par comparaison des constantes physiques observées (pF. αD. U.V.,I.R.,spectres de masse) avec celles antérieurement publiées,soit,chaque fois que cela fût possible,par comparaison directe avec un échantillon de référence.

Les structures des alcaloides isolés sont précisées dans le tableau 9.

Tableau 7

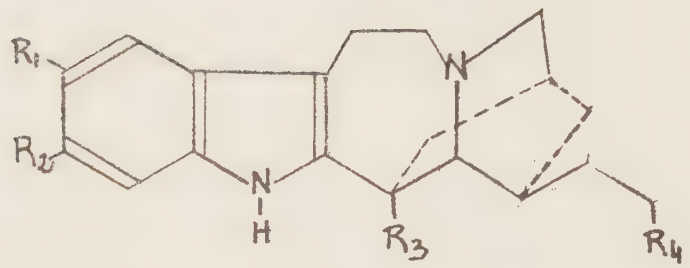
Rendement en alcaloides g/Kg

Espèces	Feuilles	Ecorces tige	Ecorces racine
T.sp. H 254 J	8,56	5,40	26,00
T.sp. H 255 J	30,33	48,97	50,98
T.crassifolia	I,95	9,74	-
T.retusa	3,71	4,64	9,08
T.stellata	0,44	1,15	4,13

Tableau 8

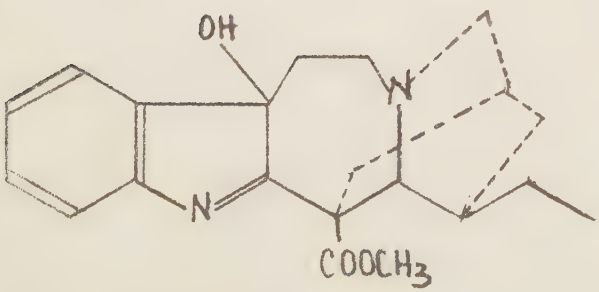
Espèce botanique	Partie de la plante	alcaloides isolés	rendement par rapport aux A.T.	Structure
T.sp. H 254 J	Ecorces racines	ibogaine	50%	III
T.sp. H 255 J	Ecorces racines	drégamine	80%	VII
T.crassifolia	Ecorces tiges	tabernanthine	2%	II
		(-)ibogamine	1%	I
T.retusa	Ecorces racines	coronaridine	< 1%	V
		hydroxyindolenine de la coronaridine	< 1%	VI
		(±)ibogamine	< 1%	I
		heyneanine	< 1%	IV
T.stellata	Ecorces tiges	coronaridine	1%	V

Tableau 9

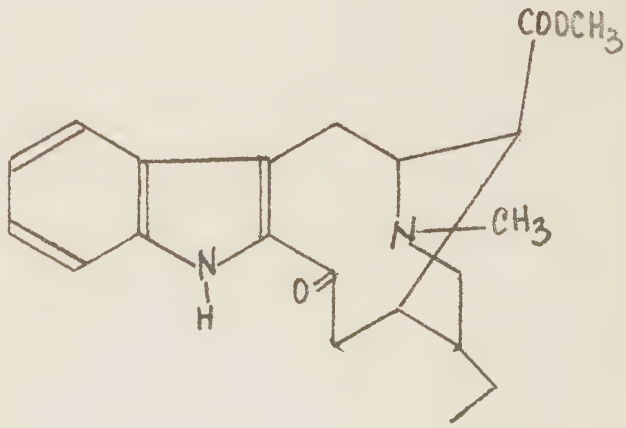


	R_1	R_2	R_3	R_4
I - Ibogamine	H	H	H	H
II - Tabernanthine	H	OCH_3	H	H
III - Ibogaine	OCH_3	H	H	H
IV - Heyneanine	H	H	$COOCH_3$	OH
V- Coronaridine	H	H	$COOCH_3$	H

VI - Hydroxyindolenine de la coronaridine



VII - Drégamine (17)



Comme on peut le remarquer dans les tableaux précédents, c'est le Tabernaemontana sp. (ref. H 255 J) qui est le plus riche en alcaloides totaux (51 g par K°) Ces alcaloides totaux sont constitués pour 80% par de la drégamine. Nous avons pu ainsi extraire une quantité suffisante de drégamine pour pouvoir en entreprendre une étude pharmacodynamique préliminaire.

V

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DU CHLORHYDRATE DE DREGAMINE

La drégamine que nous avons isolé du Tabernaemontana sp. (réf. H 255 J) avait déjà été extraite du T.sphaerocarpa (3) de l'Ervatamia coronaria (5) et de deux espèces de Voacanga (V.thouarsii var. dregei et V. dregei) (16,13),mais,à notre connaissance,elle n'avait jamais fait l'objet d'une étude pharmacodynamique.
L'alcaloide étant soluble uniquement dans les solvants organiques,il sera utilisé dans cette étude sous forme de chlorhydrate.Tous les résultats sont exprimés en sel.

La structure de la drégamine étant apparentée à celle de l'ibogaine nous a conduit à rechercher des effets stimulants centraux et sympathosthéniques.
Après l'étude de la toxicité,des recherches classiques de psychopharmacologie sont entreprises,complétées par une étude sur la contraction musculaire.
L'activité sympathosthénique est recherchée lors d'un examen d'ensemble dans le domaine cardiovasculaire.
Enfin,quelques effets secondaires sont étudiés,en particulier sur le tractus génital et sur les phénomènes inflammatoires.

I - TOXICITE DU CHLORHYDRATE DE DREGAMINE

Cette étude est réalisée sur des lots de 10 souris SWISS mâles (18-20 g).Les doses léthales 50 (D.L.50) sont calculées par la méthode de DRAGSTEDT et LANG.

- Voie intrapéritonéale

La D.L. 50 par voie intrapéritonéale est de 52 mg/Kg.
Les symptomes d'intoxication sont semblables à toutes les doses.Une accélération de la respiration survient en premier lieu;puis des signes d'agitation se manifestent accompagnés de catatonus de la queue et d'extension des pattes qui donne aux animaux une démarche chancelante.
Aux fortes doses surviennent des convulsions et la mort de l'animal.

- Voie intraveineuse

En injection intraveineuse la D.L. 50 est de 24 mg/Kg.
Aux premières doses,1 et 3 mg/Kg,les animaux ne présentent aucune réaction notable.A la dose de 10 mg/Kg surviennent de la tachypnée et de la dyspnée,une légère phase d'excitation et,exceptionnellement une crise convulsive.Aucune mortalité n'est enregistrée à ces trois doses,durant 48 heures.

- Voie orale

Par voie orale,la D.L.50 du produit est de 130 mg/Kg.

II - ETUDE DE L'ACTION CENTRALE DU CHLORHYDRATE DE DREGAMINE

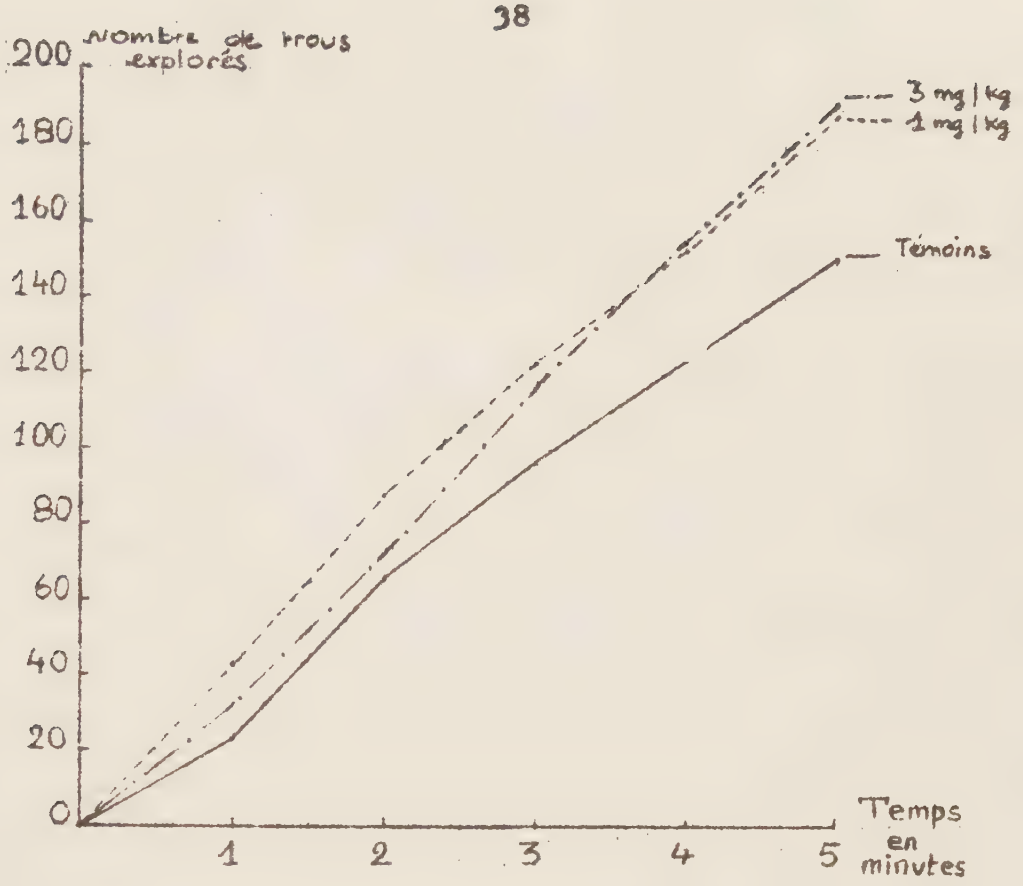
1 - Epreuve dite " de la cheminée"

Cette épreuve rend compte des modifications de la coordination et du tonus musculaire de l'animal (BOISSIER et SIMON, 1960).
Ces essais sont réalisés avec des lots de 10 souris,recevant le produit par voie intrapéritonéale à différentes doses: 1, 3, 10, 30, et 100 mg/Kg.
Les principaux résultats de ces expérimentations sont rapportés dans le tableau 10.
Les pourcentages d'inhibition augmentent avec les doses injectées;l'alcaloide perturbe donc cette épreuve.

Tableau 10

EPREUVE DITE DE LA CHEMINEE

Lots	Témoins	Drégamine		
	1	2	3	4
Dose en mg/Kg voie I.P.	0	10	30	100
Pourcentage d'inhibition	20	60	100	mortalité 100 P. 100



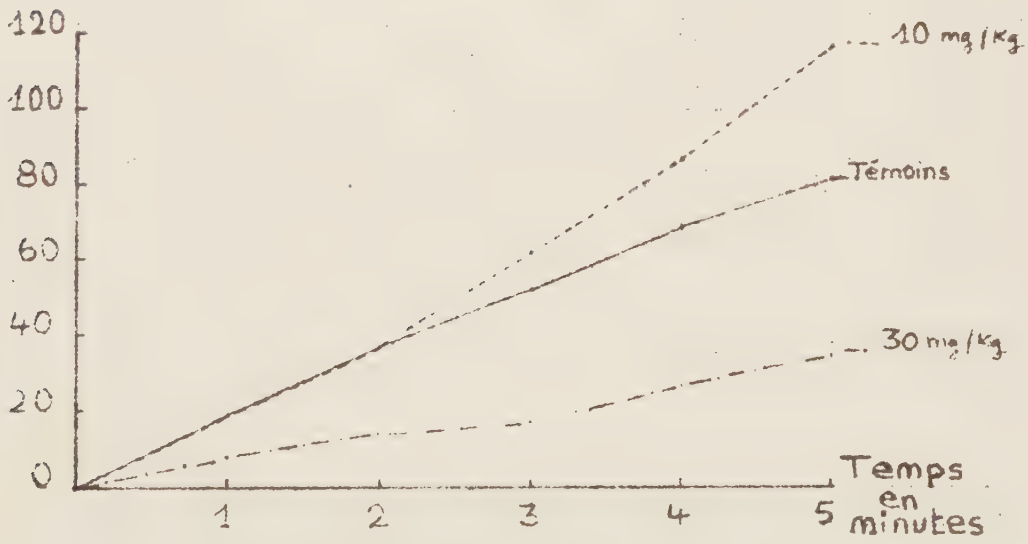


TABLEAU 11

EPREUVE DITE DE LA PLANCHE PERCEE

2 - Epreuve dite " de la planche percée "

Elle met en évidence la " réaction d'exploration " de la souris (BOISSIER et SIMON, 1964).
Le sel d'alcaloide est injecté par voie intrapéritonéale des doses identiques à celles de l'essai précédent.
Les principaux résultats sont rapportés en courbes dans le tableau 11.
- Aux faibles doses 1, 3, et 10 mg/Kg, les animaux ont une réaction d'exploration supérieure à celle des témoins. Cette augmentation du nombre des trous explorés est minime (significative à p = 0,30) et témoigne d'une hyperexcitation des amimaux.
- A 30 mg/Kg, l'hyperexcitation s'accompagne d'incoordination l'épreuve donne des résultats inverses, (significatifs à p = 0,05).
- A 100 mg/Kg, les souris font des crises convulsives et la mort des animaux survient 6 à 10 minutes après l'injection.

3 - Action vis-à-vis des hypnotiques

a) Effet de doses faibles de drégamine

Un premier essai est réalisé en injectant le produit par voie intrapéritonéale à la souris, trente minutes avant l'hexobarbital administré à dose hypnotique (75 mg/Kg voie I.P.). Le tableau 12 rend compte de cet essai.
Une légère augmentation du temps d'apparition du sommeil est observée. La durée de ce sommeil est sensiblement la même chez les animaux traités et les animaux témoins.
AUx doses de 10, 20 et 30 mg/Kg, l'alcaloide prolonge le temps de latence, mais ne possède aucune action sur la durée de ce sommeil.

b) Effet d'une dose convulsivante de drégamine

A la suite de ce premier essai, la dose éfficace 50 ([illegible] 0) convulsivante est recherchée par voie intrapéritonéale pour essayer de renverser à cette dose l'action des hypnotiques.
La D.E. 50 convulsivante est de 35 mg/Kg approximativement.
L"alcaloide est injecté par voie intrapéritonéale à cette dose, 5 et 10 minutes avant l'injection d'une dose hypnotique d'hexobarbital (75 mg/Kg voie I.P.). Tous les résultats

Tableau 12

ACTION DE LA DREGAMINE VIS A VIS DE LA NARCOSE INDUITE PAR L'HEXOBARBITAL CHEZ LA SOURIS

Produits	Doses mg/Kg voie I.P.	Temps de latence mn.sec.	Temps de sommeil mn.sec.
Hexobarbital	75	2.57	25.14
Chlorpromazine	1	2.39	61.15
Drégamine	10	2.55	25.49
Drégamine	20	3.11	30.56
Drégamine	30	3.12	28.56

sont consignés dans le tableau 13.
L'hexobarbital injecté 5 minutes après l'alcaloide,protège les animaux contre les crises convulsives.
Le sommeil survient après un temps de latence augmenté et il est d'une durée plus courte que celle des témoins.Le pourcentage des animaux endormis après traitement par l'alcaloide est de 80 pour 100.
L'épreuve pratiquée 10 minutes après l'injection de l'alcaloide n'a pu être réalisée,les animaux ayant tous présenté des convulsions avant l'injection du barbiturique.

c) Action de l'alcaloide vis-à-vis d'une dose non hypnotique d'hexobarbital.

L'hexobarbital administré à la dose de 50 mg/Kg par voie intrapéritonéale à des souris n'induit pas le sommeil.
La drégamine injectée à la dose de 35 mg/Kg,cinq minutes avant le barbiturique,ne provoque plus de phénomènes convulsifs.

4 - Action vis-à-vis de l'amphétamine

Un essai est réalisé afin de mettre en évidence l'action renforçatrice du produit vis-à-vis de la toxicité de groupe dûe à l'amphétamine.
L'amphétamine est administrée en même temps que l'alcaloide,à des doses voisines de la D.L.50 : 22,5 et 25 mg/kg par voie sous-cutanée.L'alcaloide est injecté à la dose de 35 mg/kg par voie intrapéritonéale.Différents lots de 10 souris SWISS mâles sont constitués recevant soit la drégamine seule,soit l'amphétamine seule,soit les deux produits.
L'alcaloide renforce la toxicité dûe à l'amphétamine,le pourcentage de mortalité passe de 40 p.100 pour l'amphétamine (22,5 mg/kg) à 90 p.100 pour l'ensemble drégamine + amphétamine et de 70 p.100 pour l'amphétamine (25 mg/kg) à 100 p.100 pour l'association drégamine + amphétamine.

Tableau 13

ACTION ANTAGONISTE DES BARBITURIQUES VIS A VIS DE L'EFFET CONVULSIVANT DE LA DREGAMINE

Produits	Doses mg/kg voie I.P.	Nombre animaux présentant convulsions	Mortalité	Temps latence mn.sec.	Temps sommeil mn.sec.	Pourcentage d'animaux endormis
Hexobarbital	75	0	0	2.22	21.2	100
Drégamine et 5 mn. après hexobarbital	35 75	I/10	0	4.45	11.33	80

5 - Recherche d'une activité antagoniste vis-à-vis de la dépression respiratoire dûe à la morphine

Les effets stimulants de la drégamine,en particulier son action convulsivante ont conduit à rechercher un éventuel effet analeptique sur la respiration,un essai sur l'animal morphiné est réalisé,les mouvements respiratoires du lapin sont enregistrés au moyen d'un tambour de MAREY,relié à la trachée par un tube en Y.

La morphine est administrée par voie sous-cutanée à la dose de 10 mg/Kg.

La dépression respiratoire apparait après vingt à trente minutes,le produit est alors injecté aux doses de 5 à 110 mg/kg par voie intraveineuse.

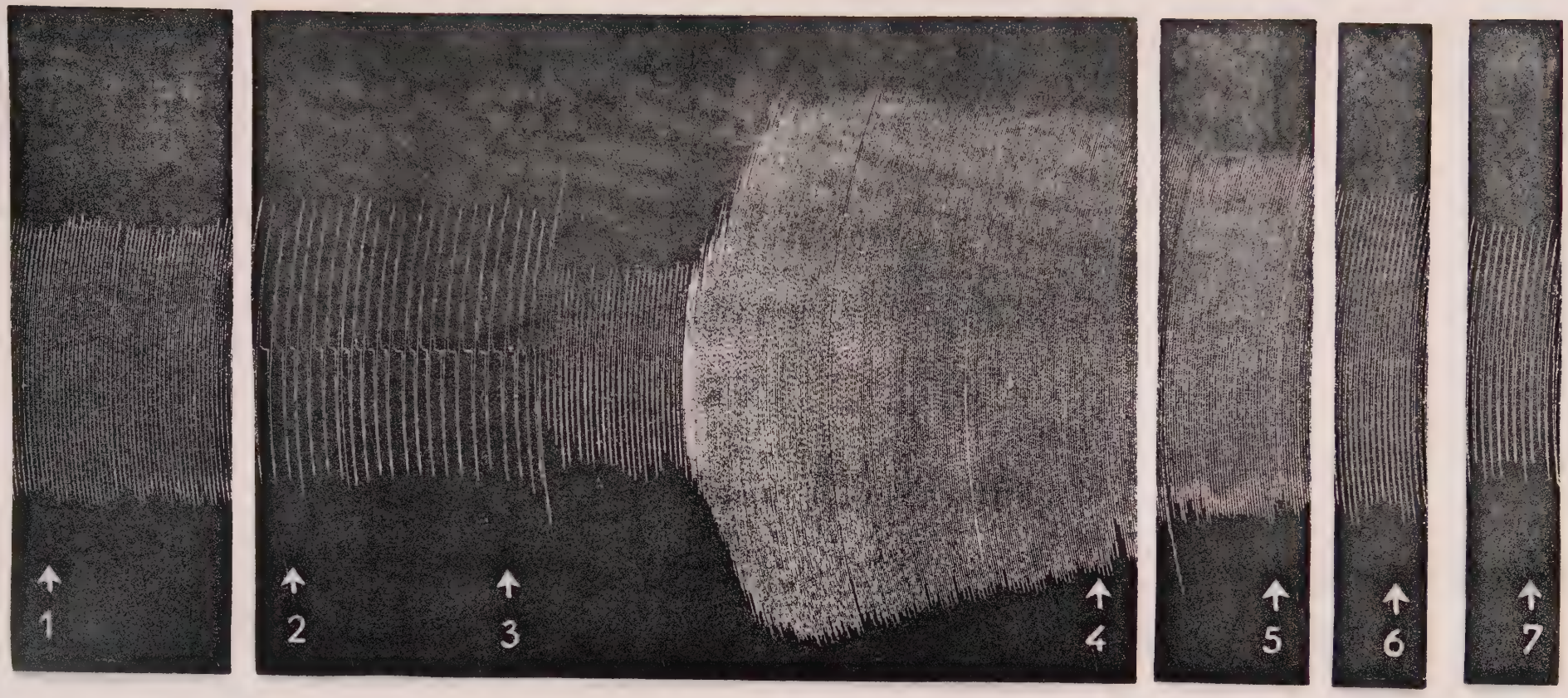
Le tableau 14 représente un graphique obtenu,il indique que la drégamine est analeptique respiratoire,son action s'exerce à la fois sur le rythme et sur l'amplitude des mouvements.Cet effet est assez durable puisque,un quart d'heure après l'injection de l'alcaloide,la respiration n'est pas revenue à son rythme initial.

III - ACTION DE LA DREGAMINE SUR LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Les résultats des essais précédents semblent indiquer que la drégamine possède une activité stimulante sur le système nerveux central objectivée par ses propriétés convulsivantes et ses activités antagonistes vis-à-vis des dépresseurs centraux.

Cet effet est précisé par une recherche de son action sur la contraction musculaire.Celle-ci est réalisée sur une préparation nerf-muscle chez le rat.

Dans cette technique une diminution de la contraction musculaire est provoquée artificiellement en imprégnant le muscle strié d'une solution d'acide lactique.La pénétration de cet agent physiologique provoque une " fatigue " du muscle et la réponse à une stimulation du nerf moteur correspondant est diminuée.



- TABLEAU 14 -

ACTION DE LA DREGAMINE SUR LA RESPIRATION D'UN LAPIN SOUMIS A L'EFFET DEPRESSEUR DE LA MORPHINE

1 Respiration normale
2 Respiration déprimée par la morphine (20 minutes après l'injection SC de 10 mg/Kg)
3 Injection de Drégamine 5 mg/Kg I V
4 Respiration 3 minutes après injection de la drégamine
5 Respiration 5 minutes après injection de la drégamine
6 Respiration 10 minutes après injection de la drégamine
7 Respiration 15 minutes après injection de la drégamine

Le protocole expérimental est le suivant:

- Après anesthésie de l'animal d'expérience (rat) on réalise une préparation muscle tibial antérieur - nerf sciatique,bilatérale.

Une stimulation électrique du nerf sciatique gauche provoque une contraction musculaire enrégistrée sur un kymographe (étalonnage de la préparation).

-L'application d'acide lactique sur le muscle diminue l'amplitude de cette contraction.Cette application dure 5 minutes.Au bout de ce temps,les réponses au même stimulus electrique sont enrégistrées.

- La même expérimentation est répétée aux temps dix et quinze minutes,après deux nouvelles applications d'acide lactique durant cinq minutes.

- Le même protocole est suivi sur la préparation droite après administration de drégamine.

A partir des données expérimentales,le calcul des pourcentages de diminution de l'amplitude des contractions permet de mettre en évidence l'activité sthénique du produit.

Une trentaine d'expérimentations étudiant l'activité de diffèrents produits sont réalisés,en prenant comme corps de référence l'amphétamine et l'ibogaine,alcaloide de structure apparentée à celle de la drégamine.

Tous les résultats de ces essais sont rapportés dans le tableau récapitulatif 15 où sont consignés les pourcentages de diminution d'amplitude des contractions musculaires après application (sur le muscle) d'acide lactique (5' - 10' -15'

Les produits à essayer sont administrés vingt cinq minutes avant l'application de l'acide lactique.

L'alcaloide à faibles doses (3 - 5 et 10 mg/kg voie I.P.) possède une nette activité stimulante sur la contraction musculaire.

Dans ces essais,la drégamine semble plus active que les produits de référence (Amphétamine 5 mg/kg voie I.P.,ibogaine 14 mg/kg voie I.P.).

Tableau 15

PREPARATION MUSCLE TIBIAL ANTERIEUR-NERF SCIATIQUE DE RAT

Produits et doses (voie I.P.)	Nombre d'essais	Pourcentage de diminution des contractions après application d'acide lactique pendant 5 minutes					
		5 minutes		10 minutes		15 minutes	
		avant produit	après produit	avant produit	après produit	avant produit	après produit
Drégamine 3 mg/kg	3	41,47	34,37	47,16	43,75	55,66	48,12
Drégamine 5 mg/kg	5	48,87	18,47	64,89	19,56	70,21	28,17
Drégamine 10 mg/kg	8	54,80	30,86	69,32	40,74	74,84	55,09
Alcaloides totaux 92 mg/kg soit 14 mg /kg d'ibogaine	3	20,00	I9,07	35,29	21,38	49,41	21,38
Amphétamine 5 mg/kg	10	29,48	29,25	43,35	35,8I	55,49	41,78

IV - ETUDE DE L'ACTIVITE CARDIO-VASCULAIRE DE LA DREGAMINE

En raison des résultats obtenus lors de l'étude de l'activité de l'alcaloide sur le système nerveux central, les propriétés sur le système cardio-vasculaire et en particulier une activité sympathosthénique sur la pression artérielle sont recherchées.

1 - Action sur la pression artérielle et la respiration

Cette étude est réalisée chez le lapin anesthésié au carbamate d'éthyle à la dose de 1g/kg administré par voie intraveineuse.

Les variations de pression artérielle carotidienne sont enrégistrées au moyen d'un manomètre à mercure de LUDWIG, et la respiration au moyen d'un tambour de MAREY relié à la trachée par un tube en Y.

Le produit est administré par voie intraveineuse dans une veine saphène externe aux doses de 1,2,5 et 10 mg/kg.

La drégamine modifie peu la pression artérielle chez le lapin. Une légère hypotension est observée aussitôt l'injection du produit. Une légère hypertension lui succède et la pression revient à sa valeur normale environ dix à quinze minutes après l'administration du produit.

L'alcaloide ne provoque pas d'apnée à l'injection et l'amplitude des mouvements respiratoires augmentent progressivement

2 - Action vasomotrice dans le territoire musculo-cutané

Chez le lapin anesthésié par le carbamate d'éthyle à la dose de 1 g/kg, administré par voie intraveineuse, les variations du débit sanguin de l'aorte abdominale sont enrégistrées au moyen d'un rotamètre de SHIPPLEY et WILSON et les variations de pression artérielle carotidienneepar un manomètre à mercure de LUDWIG.

Le produit est injecté par voie intraveineuse dans une veine saphène externe aux doses de 1,2,3 et 5 mg/kg.

L'alcaloide à faible dose, modifie peu le débit aortique chez le lapin. Cependant, à l'injection, il provoque une diminution importante et fugace de celui-ci.

A fortes dose (5 mg/kg) il diminue le débit aortique,qui ne revient pas à sa valeur initiale,cette diminution est accompagnée d'une forte hypotension durable.

3 - Action sur les organes isolés

La recherche de l'activité du produit est effectuée sur l'oreillette et sur le coeur isolés de lapin.

a) Action sur l'oreillette isolée de lapin

La drégamine exerce peu d'activité sur l'amplitude des contractions de l'oreillette isolée.Elle possède une légère action chronotrope négative aux plus fortes doses étudiées.

b) Action sur le coeur isolé de lapin

La technique classique de LANGENDORFF est utilisée dans cette étude.
Le débit coronaire et l'amplitude des contractions cardiaques ventriculaires sont enrégistrées.
L'alcaloide ne modifie pas ou peu le débit coronaire même aux doses les plus fortes.Il exerce une action inotrope négative aux doses très faibles dans les trois premières minutes de perfusion.Puis,son action devient inotrope positive et persiste après lavage de l'organe.Aux doses faibles et moyennes,l'action inotrope négative s'intensifie et met rapidement en évidence une action toxique du produit,qui persiste après lavage de la préparation.

4 - Recherche de l'effet sympathosthénique sur la pression artérielle.

Cette étude est réalisée chez le chien anesthésié au mébubarbital à la dose de 30mg/kg par voie intrapéritonéale.
L'anesthésie est entretenue ensuite par le mélange,chloralose 2 p.100,carbamate d'éthyle 25 p.100 dans le sérum physiologique,à la dose de 0,5 ml/kg par voie intraveineuse.
Les variations de pression artérielle carotidienne sont enrégistrées au moyen d'un manomètre à mercure.
Le produit est injecté dans une veine saphène externe à la dose de 5 mg/kg.

Des injections témoins d'adrénaline et de noradrénaline au doses de 5 /kg sont effectuées avant administration du produit.
Le tableau suivant donne les exemples de résultats obtenus chez le chien.

Essais	Pourcentage de variations	
	Adrénaline	Noradrénaline
1	+60	+13
2	+14	+14
3	+28	+ 6
4	+28	+ 7

Tableau 16

Cet alcaloide augmente l'activité de l'adrénaline sur la pression artérielle mais modifie peu les effets de la noradrénaline.Il possède donc une activité sympathosthénique sur la pression artérielle chez le chien.Il faut noter, toutefois,que cet effet est inconstant et ne peut être mis en évidence chez certains sujets.

V - ACTION ANDROGENE ET ANABOLISANTE CHEZ LE RAT

En raison de l'activité sténique des hormones androgènes, une étude de la drégamine est réalisée chez le rat castré en déterminant les poids des vésicules séminales(activité androgène) et du muscle levator ani (activité anabolisante
Diffèrents traitements sont institués durant dix jours, à raison d'une administration par vingt quatre heures,à des rats castrés depuis une semaine.
Les doses des diffèrents produits étudiés et les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 17.
Une très légère activité androgène n'est observée qu'à la plus forte dose de drégamine.

Tableau 17

ACTIVITE ANDROGENE ET ANABOLISANTE CHEZ LE RAT

Produits	Doses mg/kg voies	Poids des organes en mg		Pourcentages de variations par rapport à témoins			
				castrés		non castrés	
		vésicules séminales	levator ani	vésicules séminales	levator ani	vésicules séminales	levator ani
Témoins non castrés		311	107	+744	+127		
Témoins castrés		25	47			-51,9	-56,1
Testostérone propionate	0,5 S.C	518	134	+1972	+185	+66	+25
Testostérone propionate	1 P.O	43	63	+72	+343	-86	-41
Drégamine	1 P.O	28	44	+12	-8	-91	-59
Drégamine	2,5 P.O	27	60	+4	+27	-91	-43
Drégamine	5 P.O	39	59	+56	+35	-87	-44
Noréthandrolone	0,5 S.C	71	112	+184	+138	-77	+4
Noréthandrolone	1 P.O	30	102	+20	+117	-80	-4

VI - RECHERCHE DE L'ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE DE LA DREGAMINE

Cette action est étudiée chez le rat par deux méthodes classiques:

- l'oedème expérimental au kaolin de la patte (4) (DUCOMMUN 1952)
- le granulome inflammatoire provoqué par un pellet de coton (MEIER 1950)(12)

La première méthode rend compte de la deuxième phase de l'inflammation (exsudation et oedème),la deuxième de la dernière phase de l'inflammation (réaction cellulaire tardive).

1 - Arthrite expérimentale au kaolin

Le premier essai est réalisé sur des lots de 10 rats. Chaque lot est traité en recevant par voie intrapéritonéale le produit à étudier,18 h et 1 h avant l'injection de kaolin.Trois lots sont traités et deux autres lots reçoivent des produits de référence.

La drégamine ne possède pas de propriétés irritantes et a pu être administrée par voie intrapéritonéale.

Le volume des pattes avant et après injection de kaolin est mesuré par pléthysmographie.

Pour chaque temps de mesure,sont calculés les pourcentages de diminution de l'oedème,par rapport au lot témoin;les résultats sont consignés dans le tableau 19.

Aux trois doses utilisées,l'alcaloide possède une nette action anti-inflammatoire.Cette action est durable et comparable à celle de l'hydrocortisone pour les temps de 5 H et 53 H après kaolin.

L'action précoce (3h après kaolin) est moins intense que celle de l'hydrocortisone.Il faut remarquer que les doses employées ne sont pas semblables;l'alcaloide semble posséder dans cet essai,une action 10 à 50 fois plus forte que celle de l'hydrocortisone.

Tableau 18

ACTION ANTI-INFAMMATOIRE - ARTHRITE EXPERIMENTALE
AU KAOLIN - ACTIVITE PAR VOIE INTRAPERITONEALE

Produits	Pourcentage de diminution de l'oedème au temps N heures après injection de kaolin					
	3 heures	5 heures	23 heures	30 heures	46 heures	54 heures
Drégamine 1 mg/kg I?P. x 2	14,5	38	26	36,5	33,5	25,5
Drégamine 5 mg/kg I.P. x 2	16,5	36	39	38,5	33,5	29
Drégamine 10 mg/kg I.P. x 2	28	36,5	27,5	38	40,5	31,5
Hydrocortisone 50 mg/kg I?P. x 2	51	32	26,5	40	21	15,5

Tableau 19

ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE - ARTHRITE EXPERIMENTALE
AU KAOLIN - ACTIVITE PAR VOIE ORALE

Produits	Pourcentages de diminution de l'oedème au temps N heures après l'injection de kaolin					
	3 heures	5 heures	23 heures	30 heures	46 heures	54 heures
Drégamine 5mg/kg P.O. x 2	27	44	43	36,5	41,5	35
Drégamine 10mg/kg P.O. x 2	40	56	24	38,5	48	27,5
Drégamine 25mg/kg P.O. x 2	13	46,5	25	33,5	34	11
Hydrocortisone 50mg/kg P.O. x 2	54,5	66,5	45	43	41,5	11

Une étude complémentaire est réalisée pour rechercher cette action,en administrant le produit par voie orale.
A partir des résultats du tableau 19,il est possible d'évaluer le rapport d'activité de l'alcaloide par rapport à l'hydrocortisone prise comme unité.C'est ainsi qu'au temps 5 h après l'injection de kaolin,les rapports d'activité de l'alcaloide par voie orale sont:

Doses en mg/kg x2	5	10	25
Rapport d'activité	0,86	0,84	0,70

L'hydrocortisone est administré à la dose de 50 mg/kg x 2.A une dose 10 fois moindre,la drégamine possède les 2/3 de l'activité de l'hydrocortisone,mais cette activité ne semble pas croitre avec les doses.

2 - Granulome expérimental induit par un pellet de coton

a) Chez le rat normal

Les pellets sont imprégnés de différentes doses de produit.Chaque animal reçoit quatre pellets:deux pellets médicamenteux,deux pellets témoins.
Un pellet témoin et un pellet médicamenteux sont placés dans la région antéro-dorsale de part et d'autre de l'axe antéro-postérieur de l'animal.
Dans la région postéro-dorsale,les deux autres pellets sont placés en diagonale par rapport à leurs homologues.
Après cinq jours,les animaux sont sacrifiés et les pellets sont pesés après séchage à l'étuve.
Les pourcentages d'augmentation de ces poids sont calculés,ainsi que les pourcentages de diminution par rapport aux témoins.
Tous les résultats sont consignés dans le tableau 20.

Tableau 20

TECHNIQUE DES PELLETS IMPREGNES CHEZ LE RAT NORMAL

Produits	Doses par pellet en mg	Poids des pellets en mg	Poids des pellets après séchage en mg	Pourcentage d'augmentation	Pourcentage de diminution par rapport aux témoins
Témoins	2,5 NaCl	13	27,5	77,4	
Hydrocortisone	2,5	13	17,5	12,9	-83,3
Drégamine	2	13	22,8	52	-32,8
Drégamine	2,5	13	23,3	50,3	-35
Drégamine	3	13	23,4	46,2	-40,3

Tableau 21

TECHNIQUE DES PELLETS IMPREGNES CHEZ LE RAT SURRENALECTOMISE

Produits	Doses par pellet en mg	Poids des pellets en mg	Poids des pellets après séchage	Pourcentage d'augmentation	Pourcentage de diminution par rapport aux témoins
Témoins		10	24,7	105,2	
Hydrocortisone	2,5	12	15	25	-76,3
Drégamine	2	12	21,5	73,1	-25,2
Drégamine	2,5	12	18,1	50,8	-51,8
Drégamine	3	12	20,3	69,1	-34,8

Ils montrent que,par la technique des pellets imprégnés, l'alcaloide possède une activité anti-inflammatoire. Cette action est sensiblement deux fois moins importante que celle de l'hydrocortisone.

b) Chez le rat surrénalectomisé

Cet essai est réalisé chez le rat surrénalectomisé de manière à exclure une éventuelle action par stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.

La surrénalectomie est pratiquée huit jours avant l'essai Chaque animal surrénalectomisé reçoit deux pellets témoins et deux pellets médicamenteux.Le protocole opératoire est semblable à celui de l'essai précédent.

Les résultats sont consignés dans le tableau 21.

Chez le rat surrénalectomisé,l'activité de l'alcaloide persiste.La drégamine possède donc une action anti-inflammatoire propre.Cette action est sensiblement deux fois moins importante que celle de l'hydrocortisone.

CONCLUSION

Le chlorhydrate de drégamine est une substance douée de propriétés intéressantes,apparaissant à des posologies faibles compte tenu de sa toxicité.

Il a été possible de mettre en évidence:

- une activité stimulante et convulsivante centrale entrainant un effet analeptique respiratoire
- une activité défatiguante au niveau de la fibre musculaire striée
- des propriétés sympathosthéniques.

En outre,des effets secondaires observés,il faut retenir une action anti-inflammatoire importante sur les phases exsudatives et granulomateuse de l'inflammation;cet effet semble indépendant d'une stimulation surrénalienne.

C O N C L U S I O N S

Au cours de ce travail,sept alcaloides ont pu être isolés de cinq espèces de Tabernaemontana provenant de Madagascar;ce sont l'ibogaine,la drégamine,la tabernanthine,la (-) ibogamine,la coronaridine,l'hydroxy-indolénine de la coronaridine et l'heynéanine.

Parmi ceux-ci,la drégamine qui a été extraite en quantité importante du T.sp. (ref. H 255 J) a fait l'objet d'une étude pharmacodynamique préliminaire.Celle-ci s'est avérée intéressante;en effet,c'est une molécule peu toxique possédant une activité stimulante et convulsivante centrale,une action défatigante au niveau de la fibre musculaire striée,et enfin,une action anti-inflammatoire.

Des études plus poussées dans ces divers domaines seront encore nécessaires avant d'envisager des essais thérapeutiques de ce produit.

Il sera également utile d'étudier l'action pharmacodynamique de divers dérivés de cet alcaloide.

B I B L I O G R A P H I E

1 - BOISSIER (J.R.) et SIMON (P.) Thérapie, 1960, 15, 70.

2 - BOISSIER (J.R.) et SIMON (P.) Arch.Int.Pharmacodyn. 1964, 147, 3-4, 372.

3 - CHATTERJEE (A.), BANERJI (A.) and MAJUMDER (P.L.) Indian J.Chem. 1968, 6, 545.

4 - DUCOMMUN (P.) Praxis 1952, 30.

5 - GORMAN (M.) NEUSS (N.), CONE (N.J.) and DEYRUP (J.A.) J.am.Chem.Soc. 1960, 82, 1142.

6 - HOIZEY (M.J.), LATHUILLERE (P.), OLIVIER (L.), QUIRIN (M.) et LE MEN (J.) Ann.Pharm.Fr. à paraitre.

7 - HOIZEY (M.J.) OLIVIER (L.), DEBRAY (M.), QUIRIN (M.) et LE MEN (J.) Ann.Pharm.Fr. à paraitre.

8 - Index Kewensis Plantarum phaenerogamarum, Oxonii 4 vol. in 4° et suppl. 1886-1960.

9 - HUTCHINSON (I) et DALZIEL (J.M.) Flora of West tropical Africa 1963, ed.II, 2, 62

10 - LECOMPTE (H.) et HUMBERT (H.) Flore générale de l'Indochine, tome 3 Apocynacées par PITARD (J.) 1933, 3, 1087-1090 et 1142-1160.

11 - MARKGRAF (F.) Die amerikanischen Tabernaemontanaoiden Notizld. 1938, XIV, 121, 151.

12 - MEIER (R.) Experimentia 1950, 6, 469

13 - NEUSS (N.) and CONE (N.J.) Experimentia 1959, 15, 414

14 - PICHON (M.) Mem.Museum Nat.Hist.Nat. 1948, 27, 212-239

15 - PICHON (M.) Notulae systematicae 1948, 13, 230-254.

16 - PUISIEUX (F.), PATEL (M.B.), ROWSON (J.M.) et POISSON (J.) Ann.Pharm.Fr. 1965, 23, 33.

17 - RENNER (U.), PRINS (D.A.), BURLINGAME (A.L.) et BIEMANN (K.) XXXX, Helv.Chim.Acta 1963, 46, 2186.

TABLE DES MATIERES

- Introduction 8

- Etude botanique 10

- Revue des alcaloides des Tabernaemontana 14

  Structure des divers alcaloides 20

- Etude de quelques Tabernaemontana de Madagascar 27

- Etude pharmacodynamique du chlorhydrate de drégamine 35

  Toxicité 36

  Etude de l'action centrale de la drégamine 36

  Action de la drégamine sur la contraction musculaire 43

  Etude de l'activité cardiovasculaire 47

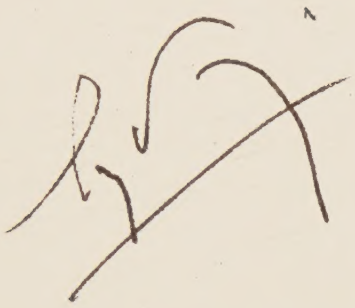
  Action androgène et anabolisante chez le rat 49

  Recherche de l'action anti-inflammatoire 51

- Conclusions 58

- Bibliographie 59

Vu, le Président de thèse,



Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims,